

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2004 年 10 月 28 日 (28.10.2004)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/092163 A1(51) 国際特許分類: C07D 405/12,  
411/12, A61K 31/4155, 31/4178, A61P 1/00, 3/10, 9/10,  
13/12, 17/02, 25/28, 27/02, 35/00, 39/06

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/005237

(22) 国際出願日: 2004 年 4 月 13 日 (13.04.2004)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2003-109667 2003 年 4 月 14 日 (14.04.2003) JP  
特願2004-023032 2004 年 1 月 30 日 (30.01.2004) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 日本  
曹達株式会社 (NIPPON SODA CO., LTD.) [JP/JP]; 〒  
1008165 東京都千代田区大手町 2 丁目 2 番 1 号 Tokyo  
(JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 望月 信夫  
(MOCHIDUKI, Nobuo) [JP/JP]; 〒2500280 神奈川県  
小田原市高田 3 4 5 日本曹達株式会社 小田原研  
究所内 Kanagawa (JP). 梅田 信広 (UMEDA, Nobuhiro)  
[JP/JP]; 〒2500280 神奈川県小田原市高田 3 4 5 日  
本曹達株式会社 小田原研究所内 Kanagawa (JP). 内  
田 誠一 (UCHIDA, Seichi) [JP/JP]; 〒2500280 神奈川  
県小田原市高田 3 4 5 日本曹達株式会社 小田原研  
究所内 Kanagawa (JP). 池山 聖一 (IKEYAMA, Seichi)  
[JP/JP]; 〒2500280 神奈川県小田原市高田 3 4 5 日  
本曹達株式会社 小田原研究所内 Kanagawa (JP). 坪倉 史朗 (TSUBOKURA, Shiro) [JP/JP]; 〒2500280 神奈川県  
小田原市高田 3 4 5 日本曹達株式会社 小田原研  
究所内 Kanagawa (JP). 高田 光正 (TAKADA, Mitsumasa)  
[JP/JP]; 〒2500280 神奈川県小田原市高田 3 4 5 日  
本曹達株式会社 小田原研究所内 Kanagawa (JP).(74) 代理人: 松橋 泰典 (MATSUHASHI, Yasusuke); 〒  
1008165 東京都千代田区大手町 2 丁目 2 番 1 号 日本曹  
達株式会社内 Tokyo (JP).(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が  
可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,  
BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,  
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,  
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA,  
NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,  
SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,  
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が  
可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL,  
SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG,  
KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY,  
CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC,  
NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

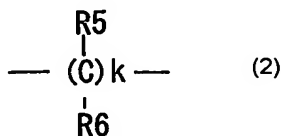
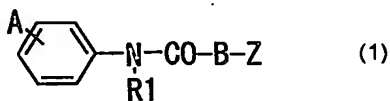
添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PHENYLAZOLE COMPOUND, PRODUCTION PROCESS, AND ANTIOXIDANT DRUG

(54) 発明の名称: フェニルアゾール化合物、製造法および抗酸化薬

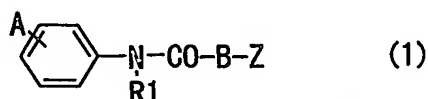


(57) Abstract: A compound represented by the formula (1): wherein R represents hydrogen or optionally substituted C<sub>1-6</sub> alkyl; A represents imidazolyl or pyrazolyl; B represents a group represented by the formula (2) (wherein R<sub>5</sub> and R<sub>6</sub> each independently represents hydrogen, cyano, hydroxy, halogeno, C<sub>1-6</sub> alkyl, C<sub>1-6</sub> alkoxy, etc.; and k is an integer of 0 to 15, provided that when k is 2 or larger, then the R<sub>5</sub>'s and R<sub>6</sub>'s each may be the same or different); and Z represents substituted chroman-2-yl, substituted 2,3-dihydrobenzofuran-2-yl, substituted thiochroman-2-yl, substituted 2,3-dihydrobenzothiophen-2-yl, or substituted 1,3-benzoxanthiol-2-yl. Also provided are a process for producing the compound; an antioxidant drug containing the compound as an active ingredient; and a therapeutic agent for kidney disorders, therapeutic agent for cerebrovascular disorders, inhibitor for retinal oxidation disorders, lipoxigenase inhibitor, and 20-HETE production synthase inhibitor which each contains the antioxidant drug.

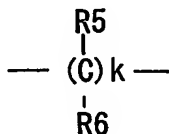


(57) 要約:

本発明は式 (1)



(式中、Rは水素原子または置換されてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基を表し、Aは、イミダゾリル基またはピラゾリル基を表し、Bは、下記式に示す基を表し、



(式中R5またはR6は、それぞれ独立して、水素原子、シアノ基、水酸基、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基またはC<sub>1-6</sub>アルコキシ基等を表し、kは、0または1~15の整数を表す。kが2以上のとき、R5およびR6は、それぞれ同一でも相異なってもよい。)

Zは、置換されたクロマソール-2-イル基、置換された2, 3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル基、置換されたチオクロマソール-2-イル基、置換された2, 3-ジヒドロベンゾチオフェン-2-イル基、置換された1, 3-ベンゾキサチオール-2-イル基を表す。)

で表される化合物およびその製造方法であり、さらに該化合物を有効成分として含有してなる抗酸化薬及びこれを用いた腎障害治療薬、脳血管障害治療薬、網膜の酸化障害抑制薬、リポキシゲナーゼ阻害薬や、20-HETE産シクターゼ阻害薬である。

## 明細書

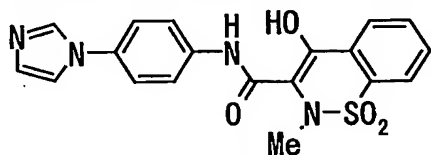
## フェニルアゾール化合物、製造法および抗酸化薬

## 技術分野：

- 5 本発明は、新規なフェニルアゾール化合物、その製造法、当該化合物を有効成分とする抗酸化薬及びこれを用いた腎疾患治療薬、脳血管疾患治療薬、網膜の酸化障害抑制薬、リポキシゲナーゼ阻害薬や、20-HETEシンターゼ阻害薬に関する。

## 背景技術：

- 10 近年、生体内での過酸化脂質の生成とそれに付随したラジカル反応が、膜障害や細胞障害等を介して、生体に種々の悪影響を及ぼすことが明らかになってきた。それに伴い、抗酸化薬及び過酸化脂質生成抑制薬の医薬への応用が種々試みられており、多種の抗酸化薬の研究がなされている（例えば、非特許文献1）。かかる抗酸化薬として、特定のキノン誘導体を含有する炎症、感染等に基づくエンドトキシンショックの治療及び予防に用いる医薬組成物（例えば、特許文献1）や、細胞増殖抑制作用、血管新生抑制作用を有する自己免疫疾患の治療及び予防に用いるヒドロキサム酸誘導体（例えば、特許文献2）や、抗酸化剤、
- 15 ラジカルスカベンジャーとして有用な2,3-ジヒドロベンゾフラン誘導体（例えば、特許文献3、4、5）等が知られている。また、抗高脂血症作用を有し、動脈硬化症の治療及び予防に有用なイミダゾール系化合物（例えば、特許文献6）や、抗関節炎活性を有する下記式で表されるベンゾチアジンカルボキサミド（例えば、特許文献7）が知られている。



- 20 更に、カルボニルアミノフェニルイミダゾール誘導体（特許文献8、特許文献9、特許文献10参照）や、動脈硬化、肝疾患、脳血管障害等の種々の疾患の予防・治療剤として有用な過酸化脂質生成抑制作用を有するアミノジヒドロベンゾフラン誘導体（特許文献11）や、フェニルアゾール化合物を含有する抗高脂血症薬（特許文献12）や、抗酸化防御系が不十分なときに生じる酸化ストレスの結果生じる脂質、タンパク質、炭水化物およびDNAに損傷を有意に改善するジヒドロベンゾフラン誘導体（特許文献13）
- 25 や、脳卒中および頭部外傷に伴う脳機能障害の改善、治療及び予防に有効である光学活性アミノジヒドロベンゾフラン誘導体（特許文献14）等が知られている。

エネルギー需要が大きいにもかかわらず、その供給が循環血液に依存していることから、脳は虚血に対して極めて脆弱である。種々の原因により脳血流が途絶え脳虚血に陥るとミトコンドリア障害や神経

細胞内のカルシウム上昇などが引き金となって活性酸素種が発生し、また、虚血後の血流再開時には酸素ラジカルが爆発的に発生することが知られている。これらの活性酸素種が最終的には脂質、蛋白質、核酸などに対して作用し、それぞれを酸化させ細胞死を引き起こすと言われている。このような病態に対する治療として抗酸化薬があり、日本ではエダラボンが脳保護薬として認可され、用いられている。

- 5 アラキドン酸に代表される不飽和脂肪酸へ酸素を添加するリポキシゲナーゼ（以下LOと略記する）は、酸素添加部位により、5-LO、8-LO、12-LO及び15-LO等が知られている。このうち5-LOは強力な炎症メディエーターであるロイコトリエンを合成する初発酵素である。ロイコトリエン類は、喘息、リュウマチ性関節炎、炎症性大腸炎、乾癬等種々の炎症性疾患に関与しており、その制御は、これらの疾患の治療に有用である。12-LOや15-LOは、アラキドン酸以外にも、リノール酸やコレステロールエステル、リン脂質、低比重リポタンパク質（Low density lipoprotein、以下LDLと略記する。）とも反応し、その不飽和脂肪酸に酸素添加を添加することが知られている（非特許文献2）。マクロファージは、スカベンジャー受容体を介して、酸化修飾されたLDLを無制限に取りこんで泡沫細胞となり、これが、動脈硬化形成の最初のステップとなることは広く知られている。12-LO及び15-LOは、マクロファージに高レベルで発現しており、LDLの酸化修飾の引き金として必須であることも明らかにされている（非特許文献3）。これらの制御は、動脈硬化に起因する各種疾患の治療に有用である（特許文献15）。
- 10
- 15

- 前駆体脂肪酸のアラキドン酸は細胞膜のリン脂質から切り離されると、20-HETEシンターゼを介して20-ヒドロキシエイコサテトラエン酸（以下20-HETEと略記する）となる。20-HETEは、腎臓、脳血管等の主要臓器において微小血管を収縮又は拡張させることや細胞増殖を惹起することが知られており、生体内で重要な生理作用に関わり、腎疾患、脳血管疾患、循環器疾患等の病態に深く関与していることが示唆されている（非特許文献4～6）。
- 20

更にフェニルアゾール誘導体（特許文献16、17、18）が、20-HETEシンターゼの阻害作用を有することが報告されている。

- 白内障や黄斑変性症など老化に伴って多発する眼疾患の多くは、フリーラジカル・活性酸素が関与する酸化ストレスがその発症要因の一つとして考えられている（例えば、非特許文献7～9）。眼組織中で、網膜は水晶体とともに老化の影響を受けやすい組織として知られている（例えば、非特許文献10）。網膜は高級不飽和脂肪酸を多く含むこと、網膜血管及び脈絡膜血管の両方から栄養を受けており、酸素消費が多いこと等から種々のフリーラジカルの影響を受けやすく、例えば太陽光など生涯に亘って受ける光は網膜にとっての酸化ストレスの代表的なものである。地上に到達する太陽光の大部分が可視光線と赤外線とで占められ、そのうち数%含まれる紫外線は可視光線や赤外線に比べ生体との相互作用が強く健康に与える影響が大きい。紫外線は波長の違いにより、UV-A（320～400nm）、UV-B（280～320nm）、UV
- 25
- 30

- ーC (190～280nm)、に区分され、生体に対する作用や強さが異なっているが、これまで、細胞毒性が特に強い290nm以下の紫外線は成層圏のオゾン層により吸収され、地上にはほとんど到達しないと考えられてきた。しかしながら、近年、環境破壊が原因と考えられるオゾンホール の出現により、地球に到達する紫外線量が増加し、南半球では紫外線が関連する皮膚障害や皮膚がんが急増していることから、網膜に到達するUV-Aの影響により、網膜障害は非常に高くなると考えられている。

- 眼疾患の中で加齢性黄斑変性症は失明度の高い網膜障害であり、アメリカでは1000万人が軽度の症状を呈しており、45万人以上がこの疾病による視覚障害をもっているとされている（例えば、非特許文献11）。急激な高齢化社会に突入している日本においてもこの疾病の増加が懸念される。黄斑変性症の発症のメカニズムは不明な点が多いが、この病変の進行には網膜での光吸収による過酸化反応が関与しているとの指摘がある（例えば、非特許文献12、13）。また、その発症前期にはドルーゼと言われるリポフスチン様蛍光物質の出現が認められており、リポフスチンは、過酸化脂質の二次的分解産物であるアルデヒドとタンパク質の結合により生成することから、紫外線や可視光線による網膜での脂質過酸化反応が、この網膜障害を誘起する可能性が考えられる。

- このような抗酸化作用による網膜疾患の予防、治療に有用な特定のジヒドロフラン誘導体を含む網膜疾患治療剤（例えば、特許文献19）や、プロピオニル-L-カルニチン又は薬理学上許容される塩と、カロテノイドを含む網膜の黄斑変性を含む視力及び網膜変化の薬剤（例えば、特許文献20）等が知られている。

- 特許文献1：特開昭61-44840号公報  
特許文献2：特開平1-104033号公報  
20 特許文献3：特開平2-121975号公報  
特許文献4：欧州特許出願公開第345593号明細書  
特許文献5：欧州特許出願公開第483772号明細書  
特許文献6：国際公開第95/29163号パンフレット  
特許文献7：独国特許出願公開第DE3,407,505号明細書  
25 特許文献8：特開昭55-69567号公報  
特許文献9：欧州特許出願公開第324377号明細書  
特許文献10：欧州特許出願公開第458037号明細書  
特許文献11：特開平5-140142号公報  
特許文献12：国際公開第00/006550号パンフレット  
30 特許文献13：国際公開第96/28437号パンフレット  
特許文献14：特開平6-228136号公報

- 特許文献15：特開平2-76869号公報
- 特許文献16：国際公開第00/0168610号パンフレット
- 特許文献17：特開2004-010513号公報
- 特許文献18：国際公開第03/022821号パンフレット
- 5 特許文献19：特開平6-287139号公報
- 特許文献20：国際公開第00/07581号パンフレット
- 非特許文献1：ジャーナル・オブ・アメリカン・オイル・ケミスト・ソサイアティ  
(J. Amer. Oil Chemists, Soc.), 第51巻, 200項, 1974年
- 非特許文献2：Biochem. Biophys. Acta, 第1304巻, 第652項, 1996
- 10 非特許文献3：J. Clin. Invest., 第103巻, 第15972項, 1999年
- 非特許文献4：J. Vascular Research, 第32巻, 第79項, 1995年
- 非特許文献5：Am. J. Physiol., 第277巻, 607項, 1999年
- 非特許文献6：Physiol. Rev., 第82巻, 131項, 2002年
- 非特許文献7：アンダーソン (Anderson R. E.), クレツァー (Kretzer F.L.), ラブ (Rapp L. M.)
- 15 「フリーラジカルと眼の疾患」Adv. Exp. Med. Biol., 第366巻, 73項, 1994年
- 非特許文献8：ニシゴオリ (Nishigori H.), リー (Lee J. W), ヤマウチ (Yamauchi Y.), イワツル (Iwatsuru M.), 「発芽鶏胚のグルコチコイド誘発白内障における過酸化脂質変性とアスコルビン酸の効果」Curr. Eye Res., 第5巻, 37項, 1986年
- 非特許文献9：トルスコット (Truscott R. J. W), オーガスチン (Augusteyn R. C.) 「正常又は白内障のヒト水晶体におけるメルカプト基の作用」Exp. Eye Res., 第25巻, 139項, 1977年
- 20 非特許文献10：ヒラミツ (Hiramitsu T.), アームストロング (Armstrong D.) 「網膜における脂質過酸化反応に対する抗酸化剤の予防効果」Ophthalmic Research, 第23巻, 196, 1991年
- 非特許文献11：ビタミン広報センター (東京) VICニュースレター No.105, 4項, 2002年
- 非特許文献12：幸村定昭「白内障と活性酸素・フリーラジカル、活性酸素・フリーラジカル」, 第3巻,
- 25 402項, 1992年
- 非特許文献13：ソルバッハ (Solbach U.), ケイハウワー (Keilhauer C.), クナーベン (Knabben H.), ウルフ (Wolf S.) 「加齢性黄斑変性症における網膜自己蛍光像」Retina, 第17巻, 385項, 1997年
- 30 発明の開示：
- 本発明は、動脈硬化症をはじめ心筋梗塞、脳卒中などの虚血性臓器障害の治療あるいは酸化細胞障害

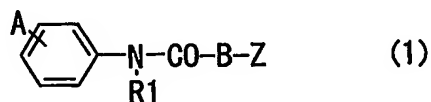
による疾患の治療に有効な抗酸化薬を提供し、更に、酸化、特に光酸化による網膜障害を抑制する網膜の酸化障害抑制薬や、リポキシゲナーゼ阻害剤、20-HETEシンターゼ阻害薬を提供することを課題とする。

5 本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意研究の結果、既存の抗酸化薬の効力が十分でない原因は、薬剤が標的部位に到達しないか、標的部位到達前に活性を失活してしまうためであると考え、より臓器移行性のよい、特に血液脳関門又は血液網膜関門を通過しやすい抗酸化薬の開発を目的として鋭意研究を重ねた結果、式(1)で示される化合物が所期の目的を達成した。さらに、投与経路によらず優れたin vivo抗酸化作用を持つことを見出し、本発明を完成するに至った。

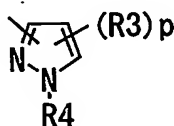
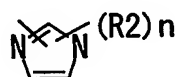
10 更に、本発明者らは、一定線量のUV-Aをラット眼にスポット照射することにより網膜への影響を検討した。黄斑変性症などの失明度の高い網膜疾患の発症前期にはしばしば、過酸化脂質由来アルデヒドとタンパク質との反応生成物によるリポフスチン様の蛍光物質が検出される。UV-A照射眼網膜組織の変化とよく比例する66kDa付近のタンパク質の増加が見られ、このタンパク質は機器分析や無アルブミンラットを使用した検討結果から、アルブミン様物質であることが認められている。in vitro下、網膜組織の自動酸化反応において、アルブミンを共存させることにより、リポフスチン様蛍光物質の有意な増加  
15 が認められることから、UV-A照射による網膜組織での一部のタンパク質の異常な増加は網膜での蛍光物質の増加と関係し、網膜障害の引き金となる可能性が高い。本発明者らは、この網膜タンパク質の変化を第一の生化学的指標として、網膜障害抑制薬の検討をこれまでおこなってきた。その過程で、強い抗酸化能を有する本特許化合物が、経口投与により網膜に短時間で移行し、UV-Aスポット照射による66kDaタンパク質の増加を顕著に抑制することが認められた。この結果は、本特許化合物が酸化による網  
20 膜障害に対し有効であり、特に、老化に伴って増加する網膜の加齢性黄斑変性症の進行や症状の軽減に有効であることの知見を得て、かかる知見に基づき本発明を完成するに至った。

すなわち本発明は、

# 1. 式(1)



[式中、R1は、水素原子または置換されてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基を表し、



25 Aは、下記式で表されるイミダゾリル基またはピラゾリル基を表し、

(式中、R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>は、水素原子またはG<sub>1</sub>で置換されてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基を表し、

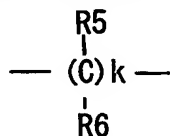
R<sub>4</sub>は、水素原子またはG<sub>1</sub>で置換されてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、G<sub>1</sub>で置換されてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基またはG<sub>1</sub>で置換されていてもよいベンゾイル基を表し、

nは、0または1～3の整数、

5 pは、0、1または2の整数を表す。

nおよびpが2以上のとき、R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>は、それぞれ同一でも相異なってもよい。

Bは、下記式に示す基を表し、



(式中R<sub>5</sub>またはR<sub>6</sub>は、それぞれ独立して、水素原子、シアノ基、水酸基、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、C<sub>2-6</sub>アルキニル基、C<sub>2-6</sub>アルケニルオキシ基、C<sub>2-6</sub>アルキニルオキシ基、C<sub>1-6</sub>アシルオキシ基またはC<sub>3-6</sub>シクロアルキル基または置換基を有していてもよいフェニル基を表し、

10

kは、0または1～15の整数を表す。

kが2以上のとき、R<sub>5</sub>およびR<sub>6</sub>は、それぞれ同一でも相異なってもよい。

15

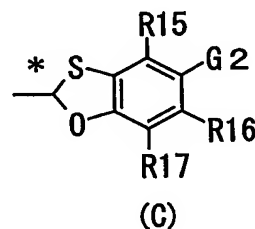
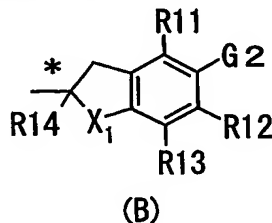
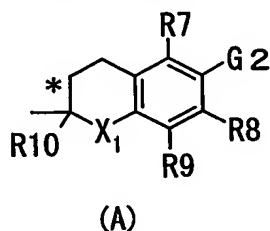
Zは、G<sub>2</sub>で置換されたクロマン-2-イル基、G<sub>2</sub>で置換された2, 3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル基、G<sub>2</sub>で置換されたチオクロマン-2-イル基、G<sub>2</sub>で置換された2, 3-ジヒドロベンゾチオフェン-2-イル基またはG<sub>2</sub>で置換された1, 3-ベンゾキサチオール-2-イル基を表し、G<sub>1</sub>はシアノ基、ホルミル基、水酸基、アミノ基、ジメチルアミノ基またはハロゲン原子を表し、

G<sub>2</sub>は、式：NHR (式中Rは、水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基または置換基を有してもよいベンゾイル基を表す。)]

20

で表される化合物またはその薬学的に許容される塩。

2. Zが、下記式 (A)、(B) または (C)



[式中、\*は、不斉炭素原子を表し、

X<sub>1</sub> は、酸素原子又は硫黄原子を表し、



R 7～R 17は、それぞれ独立して、水素原子またはC<sub>1-6</sub>アルキル基を表し、

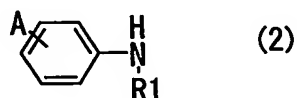
G 2は、式：NHR

(式中Rは、水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基または置換基を有してもよいベンゾイル基を表す。)]

5 で表される基である1記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

3. Aが、ベンゼン環の4位に置換された、1-イミダゾリルまたは1-H-ピラゾール-5-イルである1または2のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

4. 式 (2)



[式中、R 1は、水素原子または置換されてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基を表し、

10 Aは、下記式で表されるイミダゾリル基またはピラゾリル基を表し、



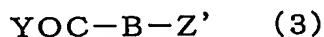
(式中、R 2およびR 3は、水素原子またはG 1で置換されてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基を表し、R 4は、水素原子またはG 1で置換されてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、G 1で置換されてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基またはG 1で置換されていてもよいベンゾイル基を表し、

nは、0または1～3の整数、

15 pは、0、1または2の整数を表す。

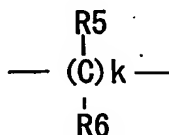
nおよびpが2以上のとき、R 2およびR 3は、それぞれ同一でも相異なってもよい。)

で表されるアミン化合物と式 (3)



[式中、Yは水酸基またはハロゲン原子を表し、

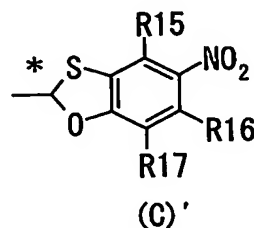
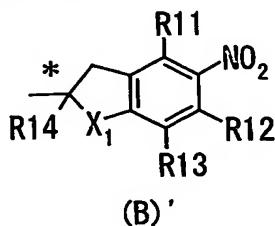
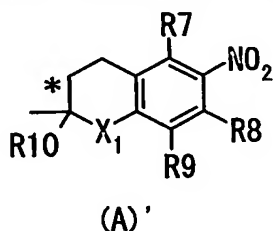
20 Bは、下記式に示す基を表し、



(式中R 5またはR 6は、それぞれ独立して、水素原子、シアノ基、水酸基、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、C<sub>2-6</sub>アルキニル基、C<sub>2-6</sub>アルケニルオキシ基、C

$_{2-6}$ アルキニルオキシ基、 $C_{1-6}$ アシルオキシ基または $C_{3-6}$ シクロアルキル基または置換基を有しているもよいフェニル基を表し、 $k$ は、0または1～15の整数を表す。 $k$ が2以上のとき、 $R_5$ および $R_6$ は、それぞれ同一でも相異なっているもよい。）

$Z'$  は、下記式 (A)'、(B)'、または (C)'

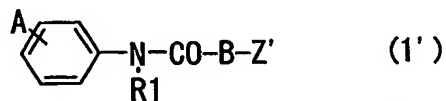


5 (式中、\*は、不斉炭素原子を表し、 $X_1$  は、酸素原子又は硫黄原子を表す。

$R_7 \sim R_{17}$ は、それぞれ独立して、水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を表す。

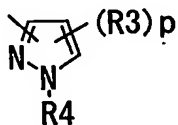
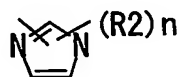
$G_2$ は、式： $NHR$  (式中 $R$ は、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル基または置換基を有してもよいベンゾイル基を表す。)]

で表される化合物を反応させることを特徴とする、式 (1')



10 [式中、 $R_1$ は、水素原子または置換されてもよい $C_{1-6}$ アルキル基を表し、

$A$ は、下記式で表されるイミダゾリル基またはピラゾリル基を表し、



(式中、 $R_2$ および $R_3$ は、水素原子または $G_1$ で置換されてもよい $C_{1-6}$ アルキル基を表し、

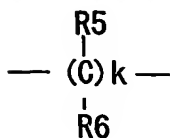
$R_4$ は、水素原子または $G_1$ で置換されてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、 $G_1$ で置換されてもよい $C_{1-6}$ アルキルカルボニル基または $G_1$ で置換されていてもよいベンゾイル基を表し、

15  $n$ は、0または1～3の整数、

$p$ は、0、1または2の整数を表す。

$n$ および $p$ が2以上のとき、 $R_2$ および $R_3$ は、それぞれ同一でも相異なっているもよい。）

$B$ は、下記式に示す基を表し、

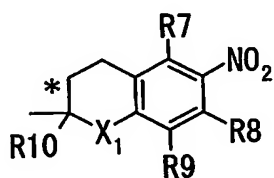


(式中R 5またはR 6は、それぞれ独立して、水素原子、シアノ基、水酸基、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、C<sub>2-6</sub>アルキニル基、C<sub>2-6</sub>アルケニルオキシ基、C<sub>2-6</sub>アルキニルオキシ基、C<sub>1-6</sub>アシルオキシ基またはC<sub>3-6</sub>シクロアルキル基または置換基を有していてもよいフェニル基を表し、

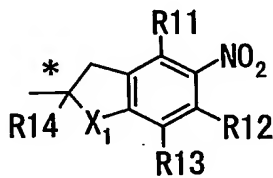
5 kは、0または1～15の整数を表す。

kが2以上のとき、R 5およびR 6は、それぞれ同一でも相異なってもよい。

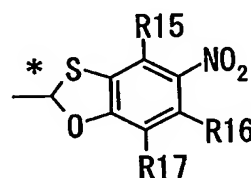
Z' は、下記式 (A)', (B)', または (C)'



(A)'



(B)'



(C)'

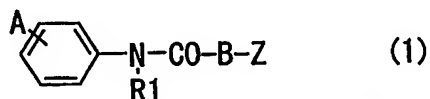
(式中、\*は、不斉炭素原子を表し、X1 は、酸素原子又は硫黄原子を表す。

R 7～R 17は、それぞれ独立して、水素原子またはC<sub>1-6</sub>アルキル基を表す。

10 G 2は、式：NHR (式中Rは、水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基または置換基を有してもよいベンゾイル基を表す。)]

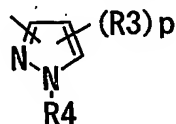
で表される化合物を製造する工程1、

工程1で得られたニトロ化合物を還元剤を用いてアミノ基に変換することを特徴とする工程2からなる、式 (1)



15 [式中、R 1は、水素原子または置換されてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基を表し、

Aは、下記式で表されるイミダゾリル基またはピラゾリル基を表し、



(式中、R 2およびR 3は、水素原子またはG 1で置換されてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基を表し、

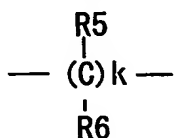
R<sub>4</sub>は、水素原子またはG<sub>1</sub>で置換されてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、G<sub>1</sub>で置換されてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基またはG<sub>1</sub>で置換されていてもよいベンゾイル基を表し、

nは、0または1～3の整数、

pは、0、1または2の整数を表す。

5 nおよびpが2以上のとき、R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>は、それぞれ同一でも相異なってもよい。

Bは、下記式に示す基を表し、



(式中R<sub>5</sub>またはR<sub>6</sub>は、それぞれ独立して、水素原子、シアノ基、水酸基、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、C<sub>2-6</sub>アルキニル基、C<sub>2-6</sub>アルケニルオキシ基、C<sub>2-6</sub>アルキニルオキシ基、C<sub>1-6</sub>アシルオキシ基またはC<sub>3-6</sub>シクロアルキル基または置換基を有してい

10 てもよいフェニル基を表し、kは、0または1～15の整数を表す。kが2以上のとき、R<sub>5</sub>およびR<sub>6</sub>は、それぞれ同一でも相異なってもよい。)

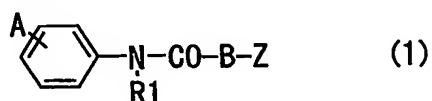
Zは、G<sub>2</sub>で置換されたクロマン-2-イル基、G<sub>2</sub>で置換された2, 3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル基、G<sub>2</sub>で置換されたチオクロマン-2-イル基、G<sub>2</sub>で置換された2, 3-ジヒドロベンゾチオフェン-2-イル基またはG<sub>2</sub>で置換された1, 3-ベンゾキサチオール-2-イル基を表し、

15 G<sub>1</sub>はシアノ基、ホルミル基、水酸基、アミノ基、ジメチルアミノ基またはハロゲン原子を表し、

G<sub>2</sub>は、式：NHR (式中Rは、水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基または置換基を有してもよいベンゾイル基を表す。)]

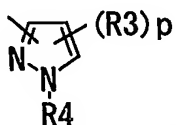
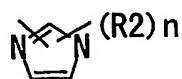
で表される化合物の製造法。

5. 式 (1)



20 [式中、R<sub>1</sub>は、水素原子または置換されてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基を表し、

Aは、下記式で表されるイミダゾリル基またはピラゾリル基を表し、



(式中、R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>は、水素原子またはG<sub>1</sub>で置換されてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基を表し、

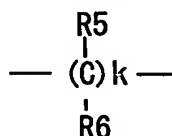
R 4は、水素原子またはG 1で置換されてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、G 1で置換されてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基またはG 1で置換されていてもよいベンゾイル基を表し、

nは、0または1～3の整数、

pは、0、1または2の整数を表す。

5 nおよびpが2以上のとき、R 2およびR 3は、それぞれ同一でも相異なってもよい。

Bは、下記式に示す基を表し、



(式中R 5またはR 6は、それぞれ独立して、水素原子、シアノ基、水酸基、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、C<sub>2-6</sub>アルキニル基、C<sub>2-6</sub>アルケニルオキシ基、C<sub>2-6</sub>アルキニルオキシ基、C<sub>1-6</sub>アシルオキシ基またはC<sub>3-6</sub>シクロアルキル基または置換基を有していてもよいフェニル基を表し、

10

kは、0または1～15の整数を表す。

kが2以上のとき、R 5およびR 6は、それぞれ同一でも相異なってもよい。

Zは、G 2で置換されたクロマン-2-イル基、G 2で置換された2, 3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル基、G 2で置換されたチオクロマン-2-イル基、G 2で置換された2, 3-ジヒドロベンゾチオフェン-2-イル基またはG 2で置換された1, 3-ベンゾキサチオール-2-イル基を表し、

15

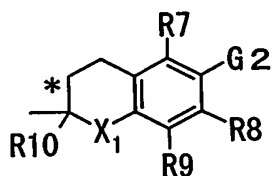
G 1はシアノ基、ホルミル基、水酸基、アミノ基、ジメチルアミノ基またはハロゲン原子を表し、

G 2は、式：NHR (式中Rは、水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基または置換基を有してもよいベンゾイル基を表す。)]

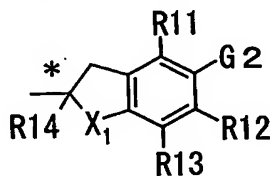
で表される化合物またはその薬学的に許容される塩の1種または2種以上を有効成分として含有するこ

20 とを特徴とする、抗酸化薬。

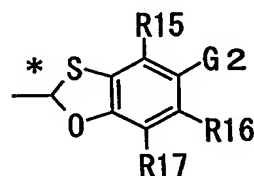
6. 式 (1) において、Zが、下記式 (A)、(B) または (C)



(A)



(B)



(C)

[式中、\*は、不斉炭素原子を表し、

X1 は、酸素原子又は硫黄原子を表す。

R7～R17は、それぞれ独立して、水素原子またはC<sub>1-6</sub>アルキル基を表す。

G2は、式：NHR（式中Rは、水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基または置換基を有してもよいベンゾイル基を表す。）]

である5記載の抗酸化薬。

- 5 7. 6記載の抗酸化薬を含有することを特徴とする腎疾患、脳血管又は循環器疾患治療薬。
  8. 6記載の抗酸化薬を含有することを特徴とする脳梗塞治療薬。
  9. 6記載の抗酸化薬を含有することを特徴とする網膜の酸化障害抑制薬。
  10. 加齢性黄斑変性症あるいは糖尿病性網膜症に対する9記載の網膜の障害抑制薬。
  11. 6記載の抗酸化薬を含有することを特徴とするリポキシゲナーゼ阻害薬。
  - 10 12. 6記載の抗酸化薬を含有することを特徴とする20-ヒドロキシエイコサテトラエン酸（20-HETE）シンターゼ阻害薬。
- である。

発明を実施するための最良の形態：

- 15 前記式（1）で表される化合物において、R1としては、水素原子またはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル等のC<sub>1-6</sub>アルキル基を挙げることができるが、水素原子またはメチル基が好ましい。

Aの定義における

- 20 イミダゾリル基またはピラゾリル基の置換基、R2およびR3は、水素原子；またはG1で置換されてもよいメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル等のC<sub>1-6</sub>アルキル基が挙げられる。

R4は、水素原子；またはG1で置換されてもよいメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル等のC<sub>1-6</sub>アルキル基、G1で置換されてもよいアセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、ピバロイル等のC<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基またはG

- 25 1で置換されていてもよいベンゾイル基を表し、

また、R4が水素原子のとき、ピラゾリル基は下記に示した互変異性構造をとりうる。



これらのAとしては、1-イミダゾリル基、1H-ピラゾール-5-イル基、1H-ピラゾール-4-イル基、1-メチルピラゾール-5-イル基、1-メチルピラゾール-3-イル基、1-ベンジルピ

ラゾール-4-イル基が好ましい。

Bの定義におけるR 5、R 6は、それぞれ独立して、水素原子；、シアノ基；、水酸基；、塩素、フッ素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子；、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル等のC<sub>1-6</sub>アルキル基；、または（塩素、臭素、フッ素、ヨウ素等のハロゲン原子、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ等のC<sub>1-6</sub>アルコキシ基等で置換されていてもよい）C<sub>1-6</sub>アルキル基；、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ等のC<sub>1-6</sub>アルコキシ基；、エテニル、1-プロペニル、1-メチルビニル、アリル、1-メチルアリル、2-ブテニル等のC<sub>2-6</sub>アルケニル基；、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル等のC<sub>2-6</sub>アルキニル基、エテニルオキシ、1-プロペニルオキシ、1-メチルビニルオキシ、アリルオキシ、1-メチルアリルオキシ、2-ブテニルオキシ等のC<sub>2-6</sub>アルケニルオキシ基；、エチニルオキシ、1-プロピニルオキシ、2-プロピニルオキシ等のC<sub>2-6</sub>アルキニルオキシ基、アセトキシ基、プロピオニロキシ基、ブチリロキシ基等のC<sub>1-6</sub>アシルオキシ基；、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等のC<sub>3-6</sub>シクロアルキル基；、または、ベンゼン環の任意の位置にニトロ基；、塩素、臭素、フッ素、ヨウ素等のハロゲン原子；、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル等のC<sub>1-6</sub>アルキル基；、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ等のC<sub>1-6</sub>アルコキシ基；、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、1-フルオロエチル、1,1-ジフルオロエチル、ペンタフルオロエチル等のC<sub>1-6</sub>ハロアルキル基；等の置換基を有していてもよいフェニル基を表す。

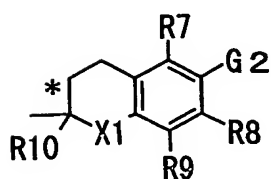
なお、kは、0または1～15の整数を表し、kが2以上のとき、R 5 及びR 6はそれぞれ複数存在するが、これら複数のR 5 及びR 6は、それぞれ同一でも相異なってもよい。

これらのBにおいて、R 5 及びR 6は水素原子、メチル基またはフェニル基であり、kは0、1、2、3、4または5が好ましい。

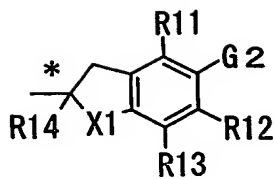
Zとしては以下の環状基が挙げられる。

置換基を有していてもよいクロマン-2-イル基、置換基を有していてもよい2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル基、置換基を有していてもよいチオクロマン-2-イル基、置換基を有していてもよい2,3-ジヒドロベンゾチオフェン-2-イル基、または置換基を有していてもよい1,3-ベンゾキサチオール-2-イル基。

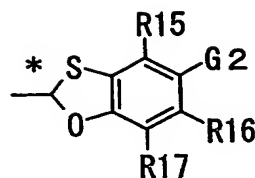
かかるZとしては、次の各構造式で表される基を挙げることができる。



(A)



(B)



(C)

式中、\*、X1 及び q は、前記と同じ意味を表す。

また、R7, R8, R9, R10, R11, R12, R13, R14, R15, R16 および R17 は、それぞれ独立して、水素原子；またはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル等のC<sub>1-6</sub>アルキル基；を表す。

- 5 G1 はシアノ基；、ホルミル基；、水酸基；、アミノ基；、ジメチルアミノ基；または塩素、臭素、フッ素、沃素等のハロゲン原子；を表し、

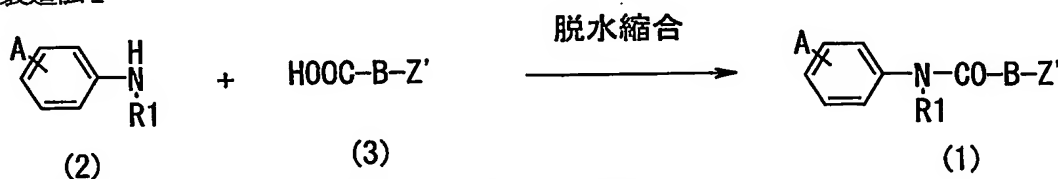
G2 は、式：NHR (式中Rは、水素原子；、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、パレリル、ピバロイル等のC<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基；またはニトロ基；、塩素、臭素、フッ素、沃素等のハロゲン原子；、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、

- 10 t-ブチル等のC<sub>1-6</sub>アルキル基；、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ等のC<sub>1-6</sub>アルコキシ基；、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、1-フルオロエチル、1,1-ジフルオロエチル、ペンタフルオロエチル等のC<sub>1-6</sub>ハロアルキル基；等の置換基を有してもよいベンゾイル基を表す。)

(化合物の製造方法)

- 15 本発明化合物である前記式 (1) で表される化合物は、例えば、次のようにして製造することができる。

製造法 1



(式中、A, B, R1 及び Z' は、前記と同じ意味を表す。)

- 20 即ち、式 (3) で示されるカルボン酸と式 (2) で示されるアミンとを、常法により脱水縮合させることにより、式 (1) で示される本発明化合物であるアミド誘導体を得るものである。

この脱水縮合反応は、適当な縮合剤の存在下に行うことができる。この場合、縮合剤としては、例えば、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド、2-エトキシ-1-エトキシカルボニル-1,2-ジヒドロキノリン等を挙げることが

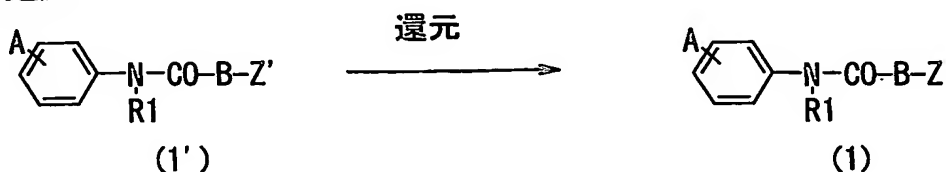




4. 0] ウンデセー７－エン（以下DBUと略記する）等のアミン類、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム等の無機塩基類等を挙げることができる。

反応は、 $-15^{\circ}\text{C}$ ～溶媒の沸点程度、好ましくは $0\sim 80^{\circ}\text{C}$ で行われる。

### 製造法3



5 (式中、A、B、R1、Z 及びZ' は、前記と同じ意味を表す。)

即ち、式(1')で示されるニトロ化合物を触媒を用いて水素添加を行うことにより、式(1)で示されるアニリン化合物を得るものである。

触媒としては、パラジウム炭素、二酸化白金、ラネーニッケル等を挙げることができる。

10 反応溶媒としては、メタノール、エタノール等のアルコール類、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン、シクロヘキサン等の炭化水素類、DMF等のアミド類、ギ酸、酢酸等の有機酸類、酢酸エチル等のエステル類等およびこれらの混合溶媒を用いることができる。

反応は、 $0^{\circ}\text{C}$ ～溶媒の沸点程度、好ましくは $20\sim 80^{\circ}\text{C}$ で行われる。

本発明において、反応終了後は、通常の後処理を行うことにより目的物を得ることができる。

15 本発明化合物の構造は、IR、NMR及びMS等から決定した。

なお、本発明化合物(1)及び原料化合物(3)および(4)には、いくつかの光学活性体及び互変異性体が存在し得る。これらは、すべて本発明の範囲に含まれるものである。

20 前記式(1)で表される化合物の薬学的に許容される塩としては、塩酸、硫酸、硝酸、磷酸等の無機酸の塩や、酢酸、プロピオン酸、乳酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、サリチル酸、ニコチン酸、ヘプタグルコン酸等の有機酸の塩を挙げることができる。これらは、通常の合成化学的手法により容易に製造することができる。

### (抗酸化薬)

25 本発明のフェニルアゾール化合物は、抗酸化作用を有することから、低比重リポ蛋白(Low density lipoprotein、以下LDLと略記する。)の酸化的変性を防ぐことによって動脈硬化病変の発生、進展を阻止することができ、動脈硬化の治療薬に適用できると共に、酸化作用に基づく各種疾病、例えば、老化痴呆性疾患、心臓病、癌、糖尿病、消化器疾患、熱傷、眼疾患、腎疾患等の治療薬としても有用である。更に、脳卒中や心筋梗塞等の虚血性臓器疾患では、虚血部位の血液再灌流時に種々の活性酸素が発生し、脂質過酸化反応による細胞膜破壊等により組織障害が増悪されるが、本発明のフェニルアゾール

化合物は、その抗酸化活性により種々の活性酸素や過酸化脂質を除去し、虚血病変部の組織障害を防ぐことができ、虚血臓器障害の治療薬に適用することができる。また、本発明のフェニルアゾール化合物は、リポキシゲナーゼ阻害作用及び20-HETEシンターゼ阻害作用を有し、リポキシゲナーゼの作用を阻害することによりアラキドン酸をHETEに変換するのを抑制し、20-HETEシンターゼを阻害することにより20-HETEが産生されるのを抑制することができる。また、本発明の化合物のなかには、ドーパミン放出抑制作用が少なくパーキンソン様等の副作用を伴う可能性が少ない化合物も含まれる。

更に、本発明のフェニルアゾール化合物は、網膜の酸化障害に起因する疾病、糖尿病、高血圧症、動脈硬化症、貧血症、白血病、全身性エリテマトーデスや強皮症等の結合組織疾患、ティーザックス (Tay-Sacks) 病やフォークト-シュピールマイヤー (Vogt-Spielmeyer) 病等の先天代謝異常等の全身疾患に起因する網膜の血管障害や炎症性及び変性病変、また、未熟児網膜症、網膜静脈閉塞症、網膜動脈閉塞症、網膜静脈周囲炎等の網膜血管の障害、網膜剥離や外傷に由来する網膜の炎症や変性、加齢黄斑変性症等の加齢に伴う網膜の変性疾患、先天的な網膜変性疾患等の網膜局所の疾患の予防および治療に用いることができ、特に光酸化障害により発症する加齢黄斑変性症等の疾患の治療薬として有用である。

本発明の抗酸化薬は、上記抗酸化作用を有する本発明のフェニルアゾール化合物又はその薬学的に許容される塩の1種又は2種以上を有効成分として含有するものであれば、特に限定されるものではなく、上記疾病の医薬として、任意の様式で投与することができる。例えば、経口、経鼻、非経口、局所、経皮又は経直腸で投与することができ、その形態も、固体、半固体、凍結乾燥粉末又は液体の剤形、例えば、錠剤、坐薬、丸薬、軟質及び硬質カプセル、散薬、液剤、注射剤、懸濁剤、エアゾル剤、持続放出製剤等とすることができ、正確な投与量を処方でき、かつ、簡便に投与することができる適当な剤形とすることができる。

また、本発明の抗酸化薬は、有効成分と、慣用の医薬用担体又は賦形剤の他、他の薬剤、アジュバント等を他の成分と反応しない範囲で含有する組成物とすることができる。かかる組成物は、投与様式に応じて、有効成分を1~99重量%、適当な医薬用担体又は賦形剤を99~1重量%含有するものとすることができ、好ましくは、有効成分を5~75重量%、残部を適当な医薬用担体又は賦形剤とするものである。

本発明の抗酸化薬には、投与様式に拘わらず、所望により、少量の補助物質、例えば、湿潤剤、乳化剤、pH緩衝剤、抗酸化剤等、他の成分と反応しない範囲で、例えば、クエン酸、ソルビタンモノラウレート、トリエタノールアミンオレエート、ブチル化ヒドロキシトルエン等を添加することもできる。

このような製剤は、通常の方法、例えば、レミントン・ファルマシューティカル・サイエンス (Remington's Pharmaceutical Sciences) 第18版、マック・パブリッシング・カンパニー、イーストン、ペンシルバニア (Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania) 1990年刊等に教示される記載に従って製造

することができる。

本発明の抗酸化薬において、式(1)で表される化合物又はその薬学的に許容される塩の治療有効量は、個人及び処置される疾病の病状により変動される。通常、治療有効1日用量は、体重1kgあたり、式(1)で表される化合物又はその薬学的に許容される1種又は2種以上の塩0.14mg~14.3mg/日と  
5 することができ、好ましくは、体重1kgあたり0.7mg~10mg/日、より好ましくは、体重1kgあたり1.4mg~7.2mg/日とすることができる。例えば、体重70kgのヒトに投与する場合、式(1)の化合物又はその薬学的に許容される塩の用量範囲は、1日10mg~1.0g、好ましくは、1日50mg~700mg、より好ましくは、1日100mg~500mgとなるが、これは飽く迄目安であって、処置の病状によってはこの範囲以外の用量とすることができる。

- 10 本発明の抗酸化薬の経口用の抗酸化薬に適用される賦形剤としては、任意の通常用いられる賦形剤、例えば、医薬用のマニトール、乳糖、デンプン、ゼラチン化デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、タルク、セルロースエーテル誘導体、グルコース、ゼラチン、スクロース、クエン酸塩、没食子酸プロピル等を挙げることができる。また、経口用の抗酸化薬には、希釈剤として、例えば、乳糖、スクロース、リン酸二カルシウム等を、崩壊剤として、例えば、クロスカルメロースナトリウム又はその  
15 誘導体等を、結合剤として、例えば、ステアリン酸マグネシウム等を、滑沢剤として、例えば、デンプン、アラビアゴム、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、セルロースエーテル誘導体等を含有させることができる。

- 注射剤としては、無菌の水性または非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤の希釈剤としては、例えば注射剤用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤の希  
20 釈剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート(商品名)等がある。このような組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤(例えば、ラクトース)、可溶化ないし溶解補助剤のような添加剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

- 25 また、本発明の抗酸化薬を坐剤とする場合には、担体として体内で徐々に溶解する担体、例えば、ポリオキシエチレングリコール又はポリエチレングリコール(以下PEGと略記する)、具体的には、PEG1000(96%)又はPEG4000(4%)を使用し、かかる担体に式(1)の化合物又はその薬学的に許容される塩0.5~50重量%を分散したものを挙げることができる。

- 本発明の抗酸化薬を液剤とする場合は、担体として水、食塩水、デキストロース水溶液、グリセロール、  
30 エタノール等を使用し、かかる担体に式(1)の化合物又はその薬学的に許容される塩を0.5~50重量%と共に、任意の医薬アジュバントを溶解、分散させる等の処理を行い、溶液又は懸濁液としたものが

好ましい。

(網膜の光酸化障害抑制薬)

本発明の網膜の光酸化障害抑制薬は、上記抗酸化作用を有する本発明のフェニルアゾール化合物又はその薬学的に許容される塩の1種又は2種以上を有効成分として含有する抗酸化薬を含有するものであれ

- 5 ば、特に限定されるものではなく、投与様式、投与形態、投与量も上記抗酸化薬と同様の様式、形態、投与量とすることができ、また、上記抗酸化薬と同様の製剤用成分、担体、アジュバント等を包含させることができ、賦形剤、崩壊剤、結合剤等や、有効成分と反応しない他の網膜酸化障害抑制薬の1種又は2種以上を適宜加えてもよく、また、上記の他に、他の薬効を有する成分を適宜含有させてもよい。また、投与形態としては、上記抗酸化薬における場合と同様の投与形態の他、点眼剤、眼軟膏剤とすることができ
- 10 る。

- 本発明の網膜の光酸化障害抑制薬を点眼剤とする場合は、本発明のフェニルアゾール化合物を通常使用される基剤溶媒に加え水溶液又は懸濁液とし、pHを4～10、好ましくは5～9に調整することができる。点眼剤は無菌製品とするため滅菌処理を行なうことが好ましく、かかる滅菌処理は製造工程のいずれの段階においても行うことができる。点眼剤の本発明のフェニルアゾール化合物の濃度は、0.001～
- 15 3% (W/V)、好ましくは0.01～1% (W/V) であり、投与量も症状の程度、患者の体質等の種々の状態により1日1～4回、各数滴等とすることができる。上記投与量は飽く迄目安であり、この範囲を超えて投与することもできる。

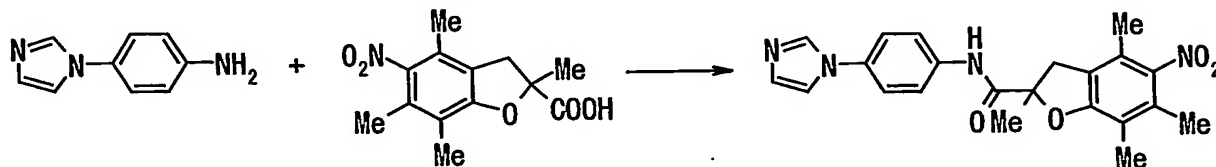
- 上記点眼剤には、本発明のフェニルアゾール化合物と反応しない範囲の緩衝剤、等張化剤、防腐剤、pH調整剤、増粘剤、キレート剤、可溶化剤等の各種添加剤を適宜、添加してもよい。かかる緩衝剤としては、例えば、クエン酸塩緩衝剤、酒石酸緩衝剤、酢酸塩緩衝剤、アミノ酸等を挙げることができ、等張化剤としては、例えば、ソルビトール、グルコース、マンニトール等の糖類、グリセリン、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール等の多価アルコール類、塩化ナトリウム等の塩類等を挙げることができ、防腐剤としては、例えば、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル等のパラオキシ安息香酸エステル類、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、ソルビン酸又はその塩等を挙げることができ、pH調整剤としては、例えば、リン酸、水酸化ナトリウム等を挙げることができ、増粘剤としては、例えば、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースやその塩等を挙げることができ、キレート剤としては、例えば、エデト酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、縮合リン酸ナトリウム等を挙げることができ、可溶化剤としては、例えば、エタノール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等を挙げることができる。
- 20
- 25
- 30
- また、本発明の網膜の光酸化障害抑制薬を眼軟膏剤とする場合、本発明のフェニルアゾール化合物を通常使用される眼軟膏基剤、例えば、精製ラノリン、白色ワセリン、マクロゴール、プラスチックベース、流動

パラフィン等と混合したものとすることができ、無菌製品とするため滅菌処理をしたものが好ましい。眼軟膏剤における本発明のフェニルアゾール化合物の濃度は、0.001～3% (W/W)、好ましくは0.01～1% (W/W) であり、投与量も症状の程度、患者の体質等の種々の状態により1日1～4回等とすることができる。上記投与量は飽く迄目安であり、この範囲を超えて投与することもできる。

- 5 本発明の網膜の光酸化障害抑制剤は、優れた抗酸化作用を有するので、例えば、加齢黄斑変性症等の加齢に伴う網膜の変性疾患の予防および治療に有効である。以下、実施例により本発明のフェニルアゾール化合物を詳細に説明するが、本発明の技術的範囲はこれらの実施例に限定されるものではない。

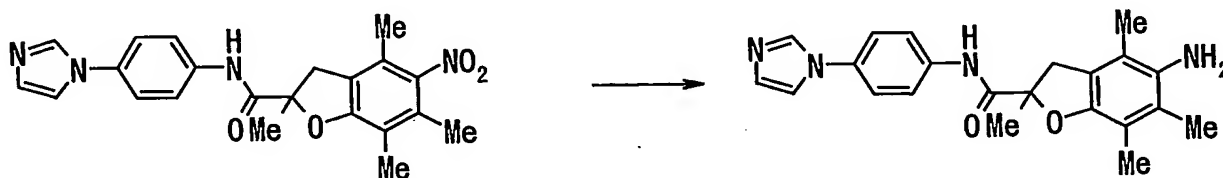
#### 実施例1：

- 10 工程1：(±) - (5-ニトロ-2, 4, 6, 7-テトラメチルジヒドロベンゾフラン-2-イル) -N-[4-(イミダゾール-1-イル) フェニル]カルボキサミドの製造



- 15 (±) - 2, 4, 6, 7-テトラメチル-5-ニトロジヒドロベンゾフラン-2-カルボン酸1: 0.6 g、1-(4-アミノフェニル) イミダゾール0.64 g、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩0.85 g、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール0.68 g及びトリエチルアミン0.7 mlをDMF 8 mlに加え、60℃で3時間攪拌した。放冷後、反応液を氷水中に注ぎ、析出物を濾取し、得られた結晶をクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=100：3）で精製し、目的物を1.01 g得た。

- 20 工程2：(±) - (5-アミノ-2, 4, 6, 7-テトラメチルジヒドロベンゾフラン-2-イル) -N-[4-(イミダゾール-1-イル) フェニル]カルボキサミドの製造



オートクレーブに(±) - (5-ニトロ-2, 4, 6, 7-テトラメチルジヒドロベンゾフラン-2-イル) -N-[4-(イミダゾール-1-イル) フェニル]カルボキサミド1.01 g、10%パラジウム炭素0.5 g、メタノール15 mlを加え、水素圧5 kg/cm<sup>2</sup>で一晩攪拌した。反応液をセライ

ろ過し、ろ液を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝100：3）で精製し、目的物を0.33g得た。融点160-163℃

#### 参考例1

2, 3, 5-トリメチルフェニル 2-メチルプロペニルエーテルの製造



- 5 2, 3, 5-トリメチルフェノール91.1g、3-クロロ-2-メチルプロペン65.3g、炭酸カリウム99gをDMF700mlに加え、80℃で3時間攪拌した。冷却後、反応液を氷-水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ベンゼン：ヘキサン＝1：1）で精製し、目的物を102g得た。

#### 10 参考例2

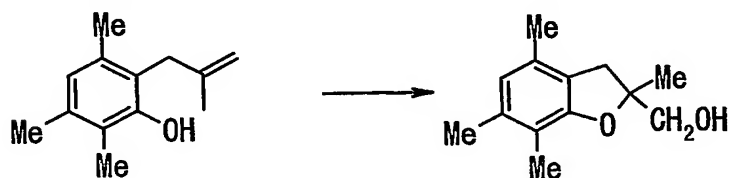
2-アリル-3, 5, 6-トリメチルフェノールの製造



- 15 2, 3, 5-トリメチルフェニル 2-メチルプロペニルエーテル 26.6gをジエチルアニリン 131mlに溶解し、アルゴン雰囲気下200℃で2時間攪拌した。冷却後、6N-塩酸中に注ぎエーテル抽出した。希塩酸、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ベンゼン：ヘキサン＝1：1）で精製し、目的物を21.4g得た。

#### 参考例3

2-ヒドロキシメチル-2, 4, 6, 7-テトラメチルジヒドロベンゾフランの製造

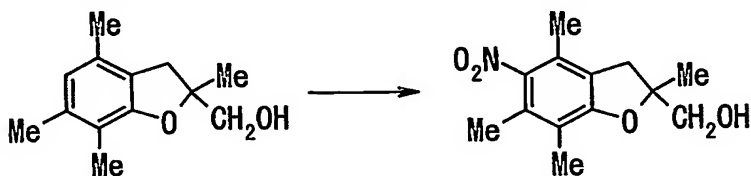


2-アリル-3, 5, 6-トリメチルフェノール31.86gを塩化メチレン600mlに溶解し、

0℃を維持しながら徐々にメタクロロ過安息香酸47.5gを投入した。0℃で2時間攪拌した後、炭酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ込んだ。有機層をクロロホルム抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム）で精製し、目的物を17g得た。

#### 5 参考例4

2-ヒドロキシメチル-2,4,6,7-テトラメチル-5-ニトロジヒドロベンゾフランの製造

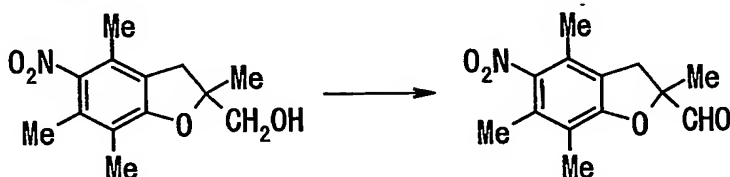


2-ヒドロキシメチル-2,4,6,7-テトラメチルジヒドロベンゾフラン2.3gを無水酢酸30mlに溶解し、0℃を維持しながら硝酸1.9mlを滴下した。0℃で1時間攪拌した後、氷-水中に注ぎ、室温で1時間攪拌した。反応液をエーテル抽出し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム）で精製し、目的物を1.34g得た。

10

#### 参考例5

2,4,6,7-テトラメチル-5-ニトロジヒドロベンゾフラン-2-アルデヒドの製造



アルゴン雰囲気下、シュウ酸ジクロリド0.57mlを塩化メチレン12mlに溶解し、-78℃まで冷却した。この溶液中に塩化メチレン2mlに溶解したDMSO1.1mlを-65℃以下で滴下し、そのまま10分攪拌した。さらに、塩化メチレン4mlに溶解した2-ヒドロキシメチル-2,4,6,7-テトラメチル-5-ニトロジヒドロベンゾフラン1.34gを滴下し、-78℃で3時間攪拌した。反応終了後、トリエチルアミン4.2mlを滴下し、室温まで昇温し、1N-塩酸を加えた。有機層をクロロホルム抽出し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム）で精製し、目的物を0.86g得た。

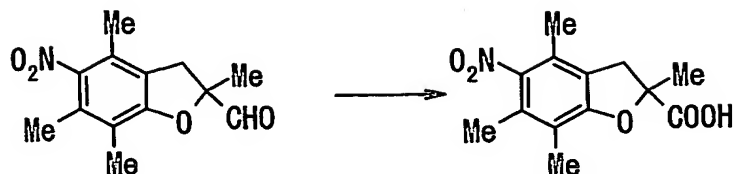
15

20

#### 参考例6

2,4,6,7-テトラメチル-5-ニトロジヒドロベンゾフラン-2-カルボン酸の製造



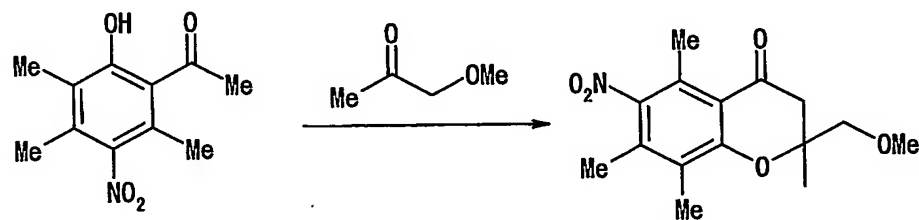


2, 4, 6, 7-テトラメチル-5-ニトロジヒドロベンゾフラン-2-アルデヒド 2.39 g、2-メチル-2-ブテン 31 g を t-ブタノール 190 ml に溶解し、氷冷下で、亜塩素酸ナトリウム 7.77 g、リン酸二水素ナトリウム二水和物 10.1 g を溶解した水 78 ml を滴下し、室温で 2 時間攪拌した。2-メチル-2-ブテンと t-ブタノールを減圧留去した後、水を加え、エーテル抽出した。

- 5 飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、残渣にエーテル-ヘキサンを加え、結晶化させることにより目的物を 1.20 g 得た。

#### 参考例 7

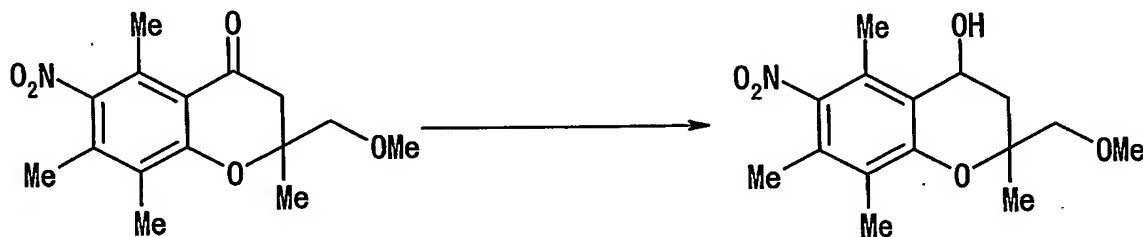
6-ニトロ-2-メトキシメチル-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-4-オンの製造



- 10 5-ニトロ-2-ヒドロキシ-3, 4, 6-トリメチルアセトフェノン 66.5 g とメトキシアセトン 78.8 g をトルエン 500 ml に溶解した反応液に、室温でピロリジン 6.4 g を加え、室温で 24 時間攪拌し、さらに 3 時間加熱還流した。反応液を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝7：1→3：1）に付し、目的物 29.2 g を得た。

#### 参考例 8

6-ニトロ-4-ヒドロキシ-2-メトキシメチル-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマンの製造

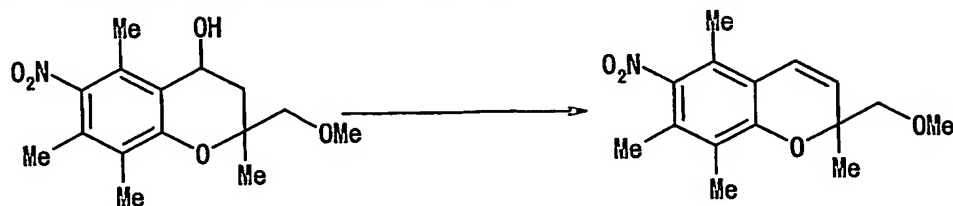


- 15 6-ニトロ-2-メトキシメチル-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-4-オン 10 g に、メタノール 100 ml を加え、0℃で水素化ホウ素ナトリウム 1.3 g を添加し、0℃で 1 時間攪拌する。反応液を水にあけ、酢酸エチル抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウム

ムで乾燥させ、硫酸マグネシウムを濾別後、減圧濃縮し、目的化合物 10.1 g を得た。

#### 参考例 9

6-ニトロ-2-メトキシメチル-2, 5, 7, 8-テトラメチル (2H) クロメンの製造

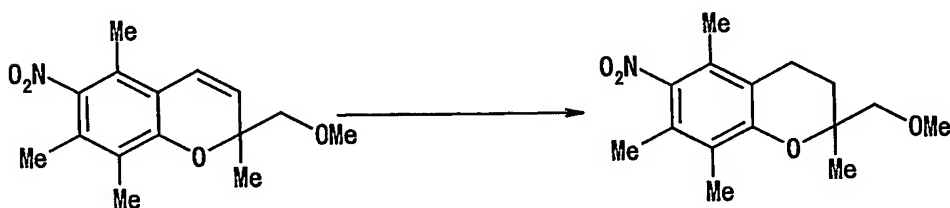


6-ニトロ-4-ヒドロキシ-2-メトキシメチル-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン 10.

- 5 1 g にベンゼン 200 ml を加え、p-トルエンスルホン酸を 1.0 g 添加し、ディーンスタークを用いて 2 時間加熱還流を行う。反応液を水にあげ、酢酸エチル抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、さらに飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。硫酸マグネシウムを濾別後、減圧濃縮し、オイル状の目的化合物 9.4 g を得た。

#### 参考例 10

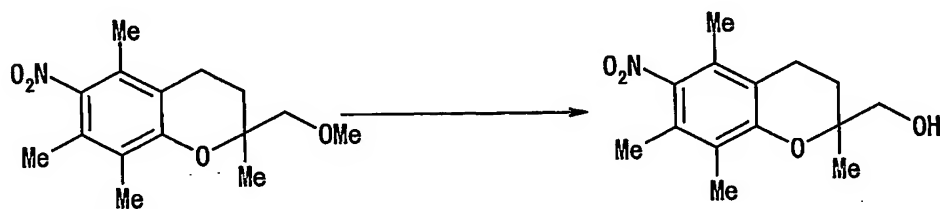
- 10 6-ニトロ-2-メトキシメチル-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマンの製造



6-ニトロ-2-メトキシメチル-2, 5, 7, 8-テトラメチル (2H) クロメン 9.4 g をエタノール 100 ml に溶解し、10%パラジウム炭素触媒 1.0 g を加え、次に水素を封入し、室温で常圧下、24 時間接触水素付加反応を行った。反応終了後、反応液を濾過し、減圧濃縮し、オイル状の目的化合物 9.5 g を得た。

#### 15 参考例 11

6-ニトロ-2-ヒドロキシメチル-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマンの製造

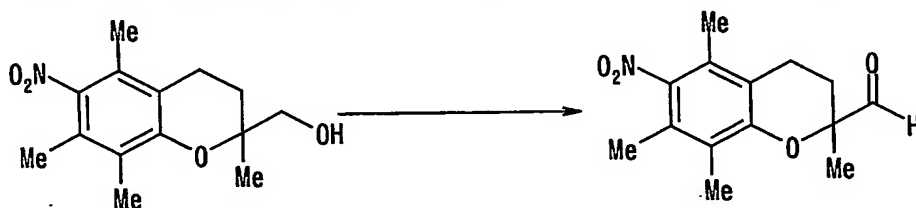


6-ニトロ-2-メトキシメチル-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン 9.5 g を塩化メチレ

ン80mlに溶解し、0℃で窒素気流下、1M三臭化ホウ素塩化メチレン溶液31.4mlを加え、0℃で3時間攪拌した。反応終了後、反応液を水にあげ、クロロホルムで抽出した。有機層は飽和食塩水で洗淨した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。硫酸マグネシウムを濾別後、減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）に付し、目的物4.5gを得た。

#### 参考例12

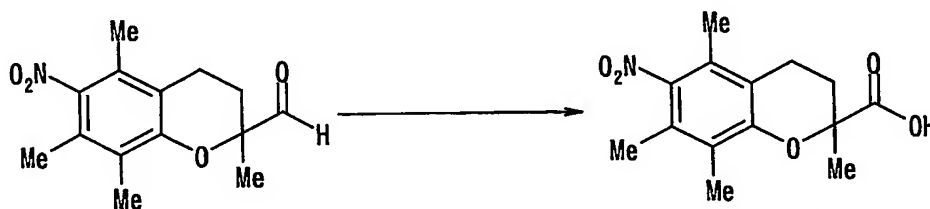
6-ニトロ-2-ホルミル-2,5,7,8-テトラメチルクロマンの製造



−60℃で窒素気流下、シュウ酸ジクロリド1.6mlを塩化メチレン40mlに溶解し、−60℃でDMSO 3.1mlを滴下した後、5分間攪拌した。次に6-ニトロ-2-ヒドロキシメチル-2,5,7,8-テトラメチルクロマン3.9gを塩化メチレン10mlに溶解した液を、−60℃で窒素気流下滴下した後、−60℃で30分間攪拌した。次にトリエチルアミン12mlを−60℃で添加し、徐々に室温に上げ、反応を終了させる。反応終了後、反応液を水にあげ、クロロホルムで抽出した。有機層は飽和食塩水で洗淨した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。硫酸マグネシウムを濾別後、減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）に付し、目的物3.4gの結晶を得た。

#### 参考例13

6-ニトロ-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸の製造



6-ニトロ-2-ホルミル-2,5,7,8-テトラメチルクロマン2.3gをt-ブタノール150mlに溶解し、2-メチル-2-ブテン 23gを室温に加える。次に、亜塩素酸ナトリウム 5.8gとリン酸二水素ナトリウム二水和物 7.6gを水60mlに溶解した水溶液を室温で滴下し、室温で2時間攪拌した。反応終了後、反応液を水にあげ、エーテルで抽出した。有機層は5%炭酸水素ナトリウム水溶液で分液し、エーテル層は廃棄した。水層は、10%塩酸でpH4とし、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。硫酸マグネシウムを濾別後、減圧濃縮し、得られた結晶をヘキサンで洗浄する事で、目的物 1. 6 gを得た。

上記実施例記載の化合物を含め、本発明化合物の実施例を第 1 表に示す。なお、以下の表中の記号、略号は下記の意味を表す (& は、NMR データが記載されていることを示す)。

5 Me : メチル

a 1 : 1-イミダゾリル、

a 2 : 1H-ピラゾール-5-イル、

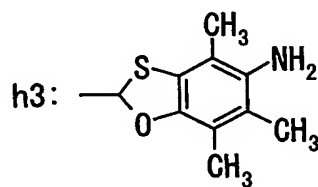
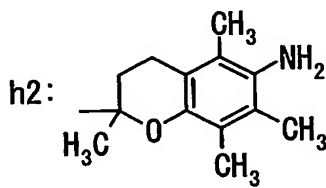
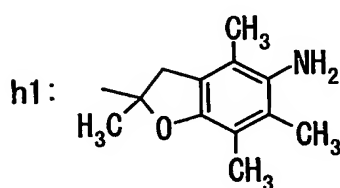
a 3 : 1H-ピラゾール-4-イル、

a 4 : 1-メチルピラゾール-5-イル、

10 a 5 : 1-メチルピラゾール-3-イル、

a 6 : 1-ベンジルピラゾール-4-イル、

a 7 : 2-メチル-1-イミダゾリル、

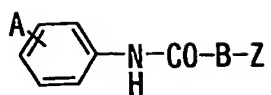


15

20

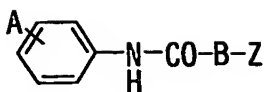
25

第1表



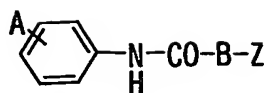
化合物番号	A#1	B	Z	物理恒数 [ ] 融点℃
1	4-a1	—	h1	[160-163]
2	4-a1	—	h2	[154-156]
3	4-a1	—	h3	
4	4-a1	CH <sub>2</sub>	h1	
5	4-a1	CH <sub>2</sub>	h2	
6	4-a1	CH <sub>2</sub>	h3	
7	4-a1	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	h1	viscous oil & NMR
8	4-a1	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	h2	
9	4-a1	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	h3	
10	4-a1	CH (Me) CH <sub>2</sub>	h1	
11	4-a1	CH (Me) CH <sub>2</sub>	h2	
12	4-a1	CH (Me) CH <sub>2</sub>	h3	
13	3-a1	—	h1	[161-165]
14	3-a1	—	h2	[73-75]
15	3-a1	—	h3	
16	3-a1	CH <sub>2</sub>	h1	
17	3-a1	CH <sub>2</sub>	h2	
18	3-a1	CH <sub>2</sub>	h3	
19	3-a1	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	h1	
20	3-a1	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	h2	
21	3-a1	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	h3	
22	3-a1	CH (Me) CH <sub>2</sub>	h1	
23	3-a1	CH (Me) CH <sub>2</sub>	h2	
24	3-a1	CH (Me) CH <sub>2</sub>	h3	

第1表(続き)



化合物番号	A*1	B	Z	物理恒数 [ ] 融点℃
25	2-a1	—	h1	[162-163]
26	2-a1	—	h2	
27	2-a1	—	h3	
28	2-a1	CH <sub>2</sub>	h1	
29	2-a1	CH <sub>2</sub>	h2	
30	2-a1	CH <sub>2</sub>	h3	
31	2-a1	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	h1	
32	2-a1	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	h2	
33	2-a1	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	h3	
34	2-a1	CH (Me) CH <sub>2</sub>	h1	
35	2-a1	CH (Me) CH <sub>2</sub>	h2	
36	2-a1	CH (Me) CH <sub>2</sub>	h3	
37	4-a2	—	h1	[162-164] [102-104]
38	4-a2	—	h2	
39	4-a2	—	h3	
40	4-a2	CH <sub>2</sub>	h1	
41	4-a2	CH <sub>2</sub>	h2	
42	4-a2	CH <sub>2</sub>	h3	
43	4-a2	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	h1	
44	4-a2	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	h2	
45	4-a2	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	h3	
46	4-a2	CH (Me) CH <sub>2</sub>	h1	
47	4-a2	CH (Me) CH <sub>2</sub>	h2	
48	4-a2	CH (Me) CH <sub>2</sub>	h3	

第1表(続き)



化合物番号	A*1	B	Z	物理恒数 [ ] 融点℃
49	3-a2	—	h1	[161-164]
50	3-a2	—	h2	
51	3-a2	—	h3	
52	3-a2	CH <sub>2</sub>	h1	
53	3-a2	CH <sub>2</sub>	h2	
54	3-a2	CH <sub>2</sub>	h3	
55	3-a2	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	h1	
56	3-a2	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	h2	
57	3-a2	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	h3	
58	3-a2	CH (Me) CH <sub>2</sub>	h1	
59	3-a2	CH (Me) CH <sub>2</sub>	h2	
60	3-a2	CH (Me) CH <sub>2</sub>	h3	
61	2-a2	—	h1	
62	2-a2	—	h2	
63	2-a2	—	h3	
64	2-a2	CH <sub>2</sub>	h1	
65	2-a2	CH <sub>2</sub>	h2	
66	2-a2	CH <sub>2</sub>	h3	
67	2-a2	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	h1	
68	2-a2	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	h2	
69	2-a2	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	h3	
70	2-a2	CH (Me) CH <sub>2</sub>	h1	
71	2-a2	CH (Me) CH <sub>2</sub>	h2	
72	2-a2	CH (Me) CH <sub>2</sub>	h3	
73	4-a4	—	h1	[48-51]
74	4-a5	—	h2	[83-84]
75	4-a3	—	h1	[228] dec. *1
76	4-a4	—	h1	[48-51]
77	4-a7	—	h1	[220-224]

\*1: フェニル基への置換位置を合わせて示した。

\*2: decomposition (分解)

<sup>1</sup>H-NMRデータ (重クロロホルム溶媒、内部標準TMS)

- 5 単位はδ、なお括弧内の数値はプロトン比を表し、記号はs : シングレット、d : ダブルレット、t : トリプレット、q : カルテット、m : マルチプレット、b r

:ブロード、b r s :ブロードシングレットを表す。

# 第1表 化合物番号7

1.5(s, 3H), 2.02(s, 3H), 2.07(s, 6H), 2.1-2.3(m, 2H), 2.5(t, 2H), 3.0(dd, 2H),  
7.2(s, 1H), 7.25(s, 1H), 7.27(s, 1H), 7.3(d, 2H), 7.6(m, 3H), 7.8(s, 1H)

5

## 実施例2:

### [製剤の調製]

本発明化合物を含有する製剤を以下の方法により調製した。

経口剤 (有効成分10mg錠)

10	本発明化合物	10mg
	乳糖	81.4mg
	コーンスターチ	20mg
	ヒドロキシプロピルセルロース	4mg
	カルボキシメチルセルロースカルシウム	4mg
15	ステアリン酸マグネシウム	0.6mg

---

合計 . . . . . 120mg

上記のような組成となるように、本発明化合物50g、乳糖407g及びコーンスターチ100gを、  
流動造粒コーティング装置 (大川原製作所 (株) 製) を使用して、均一に混合した。これに、10%ヒド  
20 ロキシプロピルセルロース水溶液200gを噴霧して造粒した。乾燥後、20メッシュの篩を通し、これ  
に、カルボキシメチルセルロースカルシウム20g、ステアリン酸マグネシウム3gを加え、ロータリー  
打錠機 (畑鉄工所 (株) 製) で7mm×8.4Rの臼杵を使用して、一錠当たり120mgの錠剤を得た。

## 実施例3:

### 25 [in vitro抗酸化脂質作用]

本発明化合物のin vitro抗酸化脂質作用を、Malvyらの方法 (Malvy, c., et al.,) バイオケミカル・  
アンド・バイオフィジカル・リサーチ・コミュニケーションズ (Biochemical and Biophysical Research  
Communications、1980年、第95巻、p. 734-737) に準じて、ラット脳ホモジネートでの過酸化脂質活性  
の測定により評価した。即ち、ラット脳を摘出し、水冷下、脳に5倍量のリン酸緩衝-生理食塩水溶液 (p  
30 H7.4) (以下PBSと略記する。) を加え、テフロンホモジナイザーでホモジナイズし、10,000  
gで20分間遠心分離し、上清の脳ホモジネートを調製した。調製した脳ホモジネートに500μMシス



テイン及び5  $\mu$ M硫酸第一鉄及び100mM KClを加え、37℃で30分間インキュベートし、過酸化脂質の分解で生じたマロンジアルデヒドをチオバルビツール酸法で測定した。測定値から本発明化合物の50%阻害濃度（以下IC<sub>50</sub>と略記する。）を求めた。結果を第2表に示す。本発明化合物はin vitro 抗酸化脂質作用を有していることが分かった。

5

第 2 表

化合物番号	in vitro 抗過酸化脂質作用 50%阻害濃度 (IC <sub>50</sub> $\mu$ M)
1	3.3
2	2.9
14	2.5
37	0.80
49	1.0
対照-1	0.23
対照-2	0.23

## 実施例4：

## [組織移行性]

- 10 本発明化合物の組織移行性は、ex vivo抗過酸化脂質作用を測定することにより評価した。生理食塩水溶液或いは1%ポリエチレン硬化ヒマシ油（日光ケミカルズ社製：NIKKOL HCO-60）生理食塩水溶液に溶解又は懸濁した試験化合物を、一群3匹のSD系雄性ラット（6週齢）（日本SLC株式会社より入手）に100mg/kgの割合で腹腔内投与した。投与30分後に頸動脈を切断して放血死させ、
- 15 脳、心臓、腎臓を摘出した。実施例3に記載した方法で、各組織ホモジネートの過酸化脂質活性を測定した。本発明化合物の各組織における阻害率は対照群（生理食塩水投与群）と試験化合物投与群の過酸化脂質生成量から求めた。結果を第3表に示す。結果から、本発明化合物は組織移行性が高いことが明かである。

20

第 3 表

化合物番号	ex vivo 抗過酸化脂質作用 阻害率 (%)		
	脳	心臓	腎臓
1	83	80	87
2	97	69	81
14	84	84	91
37	95	87	89
49	98	87	90
対照-1	68	59	75
対照-2	45	57	84

## 実施例 5 :

## [in vivo 抗酸化作用]

- 5 本発明化合物のin vivo抗酸化作用をジャーナル・オブ・メディシナル・ケミスリー (J. Med. Chem.、1997年、第40巻、P. 559-573) 記載の方法に準じて、塩化第一鉄のマウス脊髄くも膜下腔内投与による異常行動や死亡率の抑制効果から評価した。S1c: ICR系雄性マウス (5週) (日本S L C株式会社より入手)、一群3~7匹を用い、50 mM塩化第一鉄の生理食塩水溶液をマウスの第5-第6腰椎間より脊柱管に5  $\mu$  l 投与した。症状観察は、塩化第一鉄投与20分から60分行い、第4表に示す症状から
- 10 60分後のスコアを求めた。試験化合物は生理食塩水溶液又は1%ポリエチレン硬化ヒマシ油 (日光ケミカルズ社製NIKKOL HCO-60) 生理食塩水溶液に溶解又は懸濁し、塩化第一鉄投与30分前に腹腔内或いは経口投与した。本発明化合物の50%阻害用量 (以下ID<sub>50</sub>と略記する) は対照群 (生理食塩水投与群) のスコアと試験化合物投与群のスコアから求めた。結果を第5表に示す。結果から、本発明化合物はin vivo抗酸化作用を有することが分かった。

15

第 4 表

スコア	症状
0	正常
1	下腹部または後躯端を頻繁に噛む
2	以下の変化が少なくとも1つ認められる ① 回転しつつ後躯を頻繁に噛む ② 外部刺激に対する過敏反応および攻撃反応 ③ 振戦
3	間代性痙攣
4	強直性痙攣または後躯麻痺
5	死亡

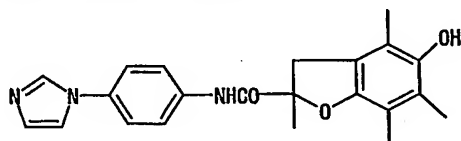
第 5 表

化合物番号	in vivo 抗酸化作用 50%阻害用量 (ID <sub>50</sub> mg/kg)	
	腹腔内投与	経口投与
1	6.8	9.7
2	14	18
14	17	30
37	12	27
49	14	>30
対照-1	>30	>30
対照-2	20	53

対照として国際公開第00/00650号に記載された化合物を用いた。

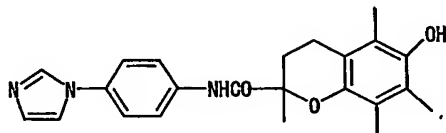
対照薬-1は下記化合物である。

5



対照薬-2は下記化合物である。

10



#### 実施例6：

##### 〔網膜移行性〕

- 15 本発明化合物の網膜移行性を評価した。一群3匹のSD系雄性ラット（6適齢）に、0.1N塩酸溶液或いは1%ポリエチレン硬化ヒマシ油（NIKKOL HCO-60）溶液に溶解或いは懸濁した試験化合物を経口投与し、30分後に両眼を摘出し、氷冷下で網膜を分離した。網膜を氷冷下、0.1Mトリスー塩酸緩衝液（pH7.4）中、ポリトロン微量ホモジナイザー（NS-310E：日音医理科器械社製）で、5%ホモジネート液を調製し、37℃で、1時間自動酸化させ、生成した過酸化脂質量をチオバルビツール酸法（真杉ら、ビタミン51、21-29、1977）で定量した。各投与量における阻害率から30%阻害する投与量（ID<sub>30</sub>）を求めた。その結果を第6表に示す。結果から、本発明化合物はex vivo網膜過酸化脂質生成抑制作用を有し、網膜移行性が高いことが分かった。
- 20

第 6 表

化合物番号	ex vivo 網膜における抗過酸化脂質作用 30%阻害濃度 (ID <sub>30</sub> mg/kg, 経口投与.)
1	16
37	5.2

## 実施例 7 :

[5-リポキシゲナーゼ (5-L O) 及び15-リポキシゲナーゼ (15-L O) 阻害作用]

- 5 5-L O阻害活性はCarterら (Carter G. W, et al, J. Pharmacol. Exp. Ther. : 256, 929-37, 1991) の方法を一部改変して測定した。即ち、ハanks溶液中でヒト末梢血単核細胞とDMSO (最終濃度は1%) に溶解した試験化合物をプレインキュベーション (37℃、15分) した後、さらに30 μM A 23187を加えインキュベーション (37℃、30分) した。その結果生成するロイコトリエンB4をエンザイムイムノアッセイによって定量し、その値から試験化合物の5-L Oに対する50%生成抑制濃度 (μM) を算出した。結果を第7表に示す。

- 15 15-L O阻害活性はAuerbachら (Auerbach B. J, et al, Anal. Biochem. : 201, 375-80, 1992) の方法を一部改変して測定した。即ち、ウサギ網状赤血球より得た15-L OとDMSO (最終濃度は1%) に溶解した試験化合物をリン酸緩衝液 (pH7.4) 中でプレインキュベーション (4℃、15分) した後、256 μMリノレイン酸を加えさらにインキュベーション (4℃、10分) した。その結果生成する15-HETEを分光測光法 (OD<sub>660nm</sub>) によって定量し、その値から試験化合物の15-L Oに対する50%生成抑制濃度 (μM) を算出した。結果を第7表に示す。結果から、本発明化合物は5-リポキシゲナーゼ (5-L O) 及び15-リポキシゲナーゼ (15-L O) 阻害作用を有することが分かった。

第 7 表

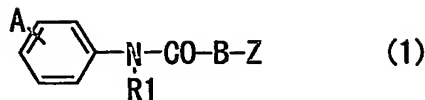
化合物番号	リポキシゲナーゼ阻害作用 50%阻害用量 (IC <sub>50</sub> μM)	
	5-L O	15-L O
37	0.23	2.06

## 産業上の利用可能性 :

- 25 本発明のフェニルアゾール化合物又はその薬学的に許容される塩は、動脈硬化症をはじめ心筋梗塞、脳卒中などの虚血性臓器障害の治療あるいは酸化的細胞障害による疾病の治療に有効な抗酸化活性を有し、光等の酸化による網膜障害を有効に抑制することができ、本発明のフェニルアゾール化合物を含有する優れた抗酸化薬とすることができ、副作用が少ない網膜の酸化障害抑制薬として有用である。

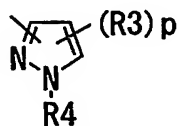
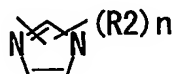
## 請求の範囲

## 1. 式 (1)



[式中、R 1は、水素原子または置換されてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基を表し、

Aは、下記式で表されるイミダゾリル基またはピラゾリル基を表し、



5 (式中、R 2およびR 3は、水素原子またはG 1で置換されてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基を表し、

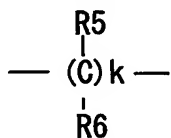
R 4は、水素原子またはG 1で置換されてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、G 1で置換されてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基またはG 1で置換されていてもよいベンゾイル基を表し、

nは、0または1～3の整数、

pは、0、1または2の整数を表す。

10 nおよびpが2以上のとき、R 2およびR 3は、それぞれ同一でも相異なってもよい。)

Bは、下記式に示す基を表し、



(式中R 5またはR 6は、それぞれ独立して、水素原子、シアノ基、水酸基、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、C<sub>2-6</sub>アルキニル基、C<sub>2-6</sub>アルケニルオキシ基、C<sub>2-6</sub>アルキニルオキシ基、C<sub>1-6</sub>アシルオキシ基またはC<sub>3-6</sub>シクロアルキル基または置換基を有して

15 もよいフェニル基を表し、

kは、0または1～15の整数を表す。

kが2以上のとき、R 5およびR 6は、それぞれ同一でも相異なってもよい。)

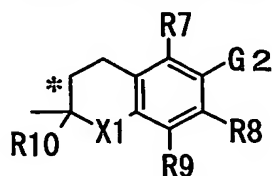
20 Zは、G 2で置換されたクロマン-2-イル基、G 2で置換された2, 3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル基、G 2で置換されたチオクロマン-2-イル基、G 2で置換された2, 3-ジヒドロベンゾチオフェン-2-イル基またはG 2で置換された1, 3-ベンゾキサチオール-2-イル基を表し、G 1はシアノ基、ホルミル基、水酸基、アミノ基、ジメチルアミノ基またはハロゲン原子を表し、

G 2は、式: NHR (式中Rは、水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基または置換基を有してもよいベ

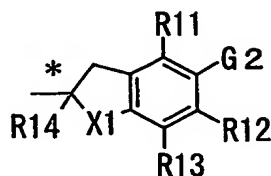
ンゾイル基を表す。)]

で表される化合物またはその薬学的に許容される塩。

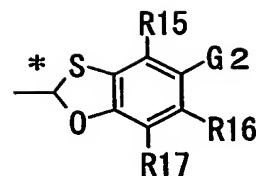
2. Zが、下記式 (A)、(B) または (C)



(A)



(B)



(C)

[式中、\*は、不斉炭素原子を表し、

5 X1 は、酸素原子又は硫黄原子を表し、

R 7～R 17は、それぞれ独立して、水素原子またはC<sub>1-6</sub>アルキル基を表し、

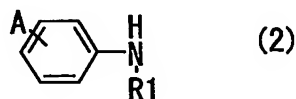
G 2は、式：NHR

(式中Rは、水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基または置換基を有してもよいベンゾイル基を表す。)]

10 で表される基である請求項1記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

3. Aが、ベンゼン環の4位に置換された、1-イミダゾリルまたは1-H-ピラゾール-5-イルである請求項1または2のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

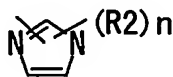
4. 式 (2)



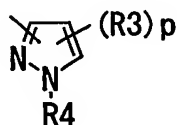
(2)

[式中、R 1は、水素原子または置換されてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基を表し、

15 Aは、下記式で表されるイミダゾリル基またはピラゾリル基を表し、



(R2) n



(R3) p

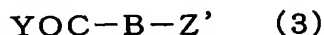
R4

(式中、R 2およびR 3は、水素原子またはG 1で置換されてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基を表し、R 4は、水素原子またはG 1で置換されてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、G 1で置換されてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基またはG 1で置換されていてもよいベンゾイル基を表し、

nは、0または1～3の整数、

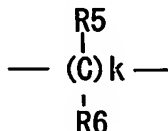
20 pは、0、1または2の整数を表す。

nおよびpが2以上のとき、R2およびR3は、それぞれ同一でも相異なってもよい。)で表されるアミン化合物と式(3)



[式中、Yは水酸基またはハロゲン原子を表し、

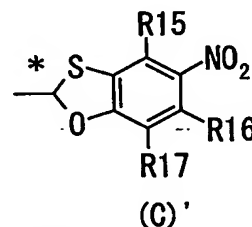
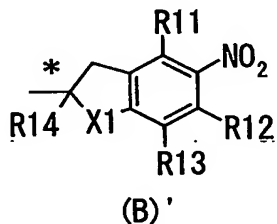
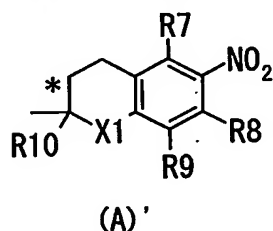
5 Bは、下記式に示す基を表し、



(式中R5またはR6は、それぞれ独立して、水素原子、シアノ基、水酸基、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、C<sub>2-6</sub>アルキニル基、C<sub>2-6</sub>アルケニルオキシ基、C<sub>2-6</sub>アルキニルオキシ基、C<sub>1-6</sub>アシルオキシ基またはC<sub>3-6</sub>シクロアルキル基または置換基を有していてもよいフェニル基を表し、kは、0または1~15の整数を表す。kが2以上のとき、R5およびR

10 6は、それぞれ同一でも相異なってもよい。)

Z'は、下記式(A)'、(B)'、または(C)'



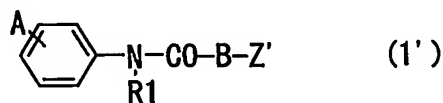
(式中、\*は、不斉炭素原子を表し、X1は、酸素原子又は硫黄原子を表す。

R7~R17は、それぞれ独立して、水素原子またはC<sub>1-6</sub>アルキル基を表す。

G2は、式: NHR (式中Rは、水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基または置換基を有してもよいベンゾイル基を表す。)]

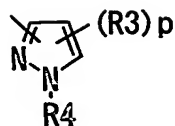
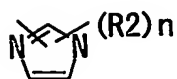
15

で表される化合物を反応させることを特徴とする、式(1')



[式中、R1は、水素原子または置換されてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基を表し、

Aは、下記式で表されるイミダゾリル基またはピラゾリル基を表し、



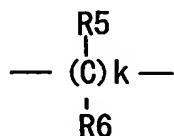
(式中、R 2およびR 3は、水素原子またはG 1で置換されてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基を表し、R 4は、水素原子またはG 1で置換されてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、G 1で置換されてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基またはG 1で置換されていてもよいベンゾイル基を表し、

5 nは、0または1～3の整数、

pは、0、1または2の整数を表す。

nおよびpが2以上のとき、R 2およびR 3は、それぞれ同一でも相異なってもよい。

Bは、下記式に示す基を表し、

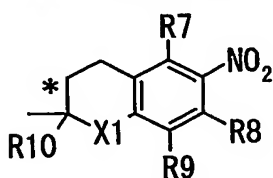


10 (式中R 5またはR 6は、それぞれ独立して、水素原子、シアノ基、水酸基、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、C<sub>2-6</sub>アルキニル基、C<sub>2-6</sub>アルケニルオキシ基、C<sub>2-6</sub>アルキニルオキシ基、C<sub>1-6</sub>アシルオキシ基またはC<sub>3-6</sub>シクロアルキル基または置換基を有していてもよいフェニル基を表し、

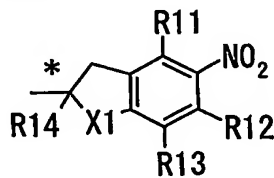
kは、0または1～15の整数を表す。

kが2以上のとき、R 5およびR 6は、それぞれ同一でも相異なってもよい。

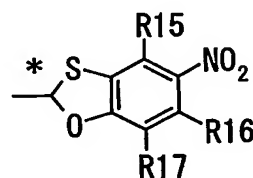
15 Z' は、下記式 (A)', (B)', または (C)'



(A)'



(B)'



(C)'

(式中、\*は、不斉炭素原子を表し、X1 は、酸素原子又は硫黄原子を表す。

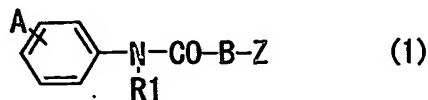
R 7～R 17は、それぞれ独立して、水素原子またはC<sub>1-6</sub>アルキル基を表す。

G 2は、式：NHR (式中Rは、水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基または置換基を有してもよいベンゾイル基を表す。)]

20 で表される化合物を製造する工程1、



工程 1 で得られたニトロ化合物を還元剤を用いてアミノ基に変換することを特徴とする工程 2 からなる、式 (1)



[式中、R 1 は、水素原子または置換されてもよい C<sub>1-6</sub> アルキル基を表し、

A は、下記式で表されるイミダゾリル基またはピラゾリル基を表し、



5 (式中、R 2 および R 3 は、水素原子または G 1 で置換されてもよい C<sub>1-6</sub> アルキル基を表し、

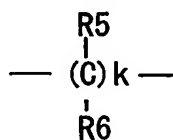
R 4 は、水素原子または G 1 で置換されてもよい C<sub>1-6</sub> アルキル基、G 1 で置換されてもよい C<sub>1-6</sub> アルキルカルボニル基または G 1 で置換されていてもよいベンゾイル基を表し、

n は、0 または 1 ~ 3 の整数、

p は、0、1 または 2 の整数を表す。

10 n および p が 2 以上のとき、R 2 および R 3 は、それぞれ同一でも相異なってもよい。)

B は、下記式に示す基を表し、



(式中 R 5 または R 6 は、それぞれ独立して、水素原子、シアノ基、水酸基、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub> アルキル基、C<sub>1-6</sub> アルコキシ基、C<sub>2-6</sub> アルケニル基、C<sub>2-6</sub> アルキニル基、C<sub>2-6</sub> アルケニルオキシ基、C<sub>2-6</sub> アルキニルオキシ基、C<sub>1-6</sub> アシルオキシ基または C<sub>3-6</sub> シクロアルキル基または置換基を有して

15 てもよいフェニル基を表し、k は、0 または 1 ~ 15 の整数を表す。k が 2 以上のとき、R 5 および R 6 は、それぞれ同一でも相異なってもよい。)

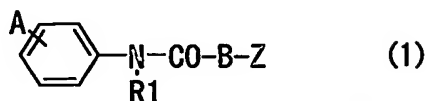
Z は、G 2 で置換されたクロマン-2-イル基、G 2 で置換された 2, 3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル基、G 2 で置換されたチオクロマン-2-イル基、G 2 で置換された 2, 3-ジヒドロベンゾチオフェン-2-イル基または G 2 で置換された 1, 3-ベンゾキサチオール-2-イル基を表し、

20 G 1 はシアノ基、ホルミル基、水酸基、アミノ基、ジメチルアミノ基またはハロゲン原子を表し、

G 2 は、式：NHR (式中 R は、水素原子、C<sub>1-6</sub> アルキルカルボニル基または置換基を有してもよいベンゾイル基を表す。)]

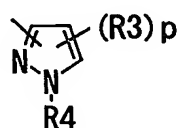
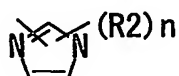
で表される化合物の製造法。

5. 式 (1)



[式中、R 1は、水素原子または置換されてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基を表し、

Aは、下記式で表されるイミダゾリル基またはピラゾリル基を表し、



5 (式中、R 2およびR 3は、水素原子またはG 1で置換されてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基を表し、

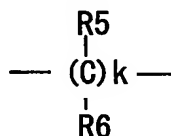
R 4は、水素原子またはG 1で置換されてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、G 1で置換されてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基またはG 1で置換されていてもよいベンゾイル基を表し、

nは、0または1～3の整数、

pは、0、1または2の整数を表す。

10 nおよびpが2以上のとき、R 2およびR 3は、それぞれ同一でも相異なってもよい。)

Bは、下記式に示す基を表し、



(式中R 5またはR 6は、それぞれ独立して、水素原子、シアノ基、水酸基、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、C<sub>2-6</sub>アルキニル基、C<sub>2-6</sub>アルケニルオキシ基、C<sub>2-6</sub>アルキニルオキシ基、C<sub>1-6</sub>アシルオキシ基またはC<sub>3-6</sub>シクロアルキル基または置換基を有していてもよいフェニル基を表し、

15 kは、0または1～15の整数を表す。

kが2以上のとき、R 5およびR 6は、それぞれ同一でも相異なってもよい。)

Zは、G 2で置換されたクロマン-2-イル基、G 2で置換された2, 3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル基、G 2で置換されたチオクロマン-2-イル基、G 2で置換された2, 3-ジヒドロベンゾチオフェン-2-イル基またはG 2で置換された1, 3-ベンゾキサチオール-2-イル基を表し、

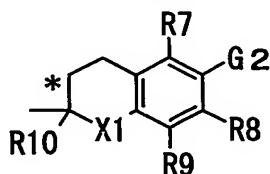
G 1はシアノ基、ホルミル基、水酸基、アミノ基、ジメチルアミノ基またはハロゲン原子を表し、

G 2は、式：NHR (式中Rは、水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基または置換基を有してもよ

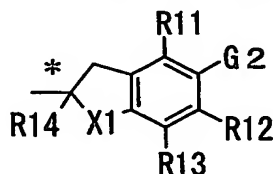
いベンゾイル基を表す。)]

で表される化合物またはその薬学的に許容される塩の1種または2種以上を有効成分として含有することを特徴とする、抗酸化薬。

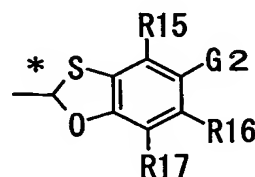
6. 式(1)において、Zが、下記式(A)、(B)または(C)



(A)



(B)



(C)

5. [式中、\*は、不斉炭素原子を表し、

X1 は、酸素原子又は硫黄原子を表す。

R7～R17は、それぞれ独立して、水素原子またはC<sub>1-6</sub>アルキル基を表す。

G2は、式: NHR (式中Rは、水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基または置換基を有してもよいベンゾイル基を表す。)]

10. である請求項5記載の抗酸化薬。

7. 請求項6記載の抗酸化薬を含有することを特徴とする腎疾患、脳血管又は循環器疾患治療薬。

8. 請求項6記載の抗酸化薬を含有することを特徴とする脳梗塞治療薬。

9. 請求項6記載の抗酸化薬を含有することを特徴とする網膜の酸化障害抑制薬。

10. 加齢性黄斑変性症あるいは糖尿病性網膜症に対する請求項9記載の網膜の障害抑制薬。

15. 11. 請求項6記載の抗酸化薬を含有することを特徴とするリポキシゲナーゼ阻害薬。

12. 請求項6記載の抗酸化薬を含有することを特徴とする20-ヒドロキシエイコサテトラエン酸(20-HETE)シンターゼ阻害薬。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/005237

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D405/12, 411/12, A61K31/4155, 31/4178, A61P1/00, 3/10, 9/10,  
13/12, 17/02, 25/28, 27/02, 35/00, 39/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D405/12, 411/12, A61K31/4155, 31/4178, A61P1/00, 3/10, 9/10,  
13/12, 17/02, 25/28, 27/02, 35/00, 39/06

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1926-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2004  
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2004 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2004

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS/REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00/06550 A1 (Nippon Soda Co., Ltd.), 10 February, 2000 (10.02.00), Claim 3; page 17, the last line to page 18, line 10 & AU 9949297 A & EP 1101759 A1 & CN 1131217 B & JP 2000-290280 A & US 6342516 B1	1-12

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
29 June, 2004 (29.06.04)

Date of mailing of the international search report  
13 July, 2004 (13.07.04)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 2004/005237

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D405/12, 411/12, A61K31/4155, 31/4178, A61P1/00, 3/10, 9/10, 13/12, 17/02, 25/28, 27/02, 35/00, 39/06

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D405/12, 411/12, A61K31/4155, 31/4178, A61P1/00, 3/10, 9/10, 13/12, 17/02, 25/28, 27/02, 35/00, 39/06

## 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1926-1996年  
 日本国公開実用新案公報 1971-2004年  
 日本国実用新案登録公報 1996-2004年  
 日本国登録実用新案公報 1994-2004年

## 国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS/REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 00/06550 A1 (日本曹達株式会社) 2000.02.10, 請求項3、第17頁最下行-第18頁第10行参照 & AU 9949297 A & EP 1101759 A1 & CN 1131217 B & JP 2000-290280 A & US 6342516 B1	1-12

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
 「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

29.06.2004

国際調査報告の発送日

13.7.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)  
 郵便番号100-8915  
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

安川 聡

4C

3039

電話番号 03-3581-1101 内線 3452